

Alcaloides bisbencilisoquinolínicos con uniones etéreas poco comunes en dos poblaciones de *Berberis chilensis**

René Torres Gaona**

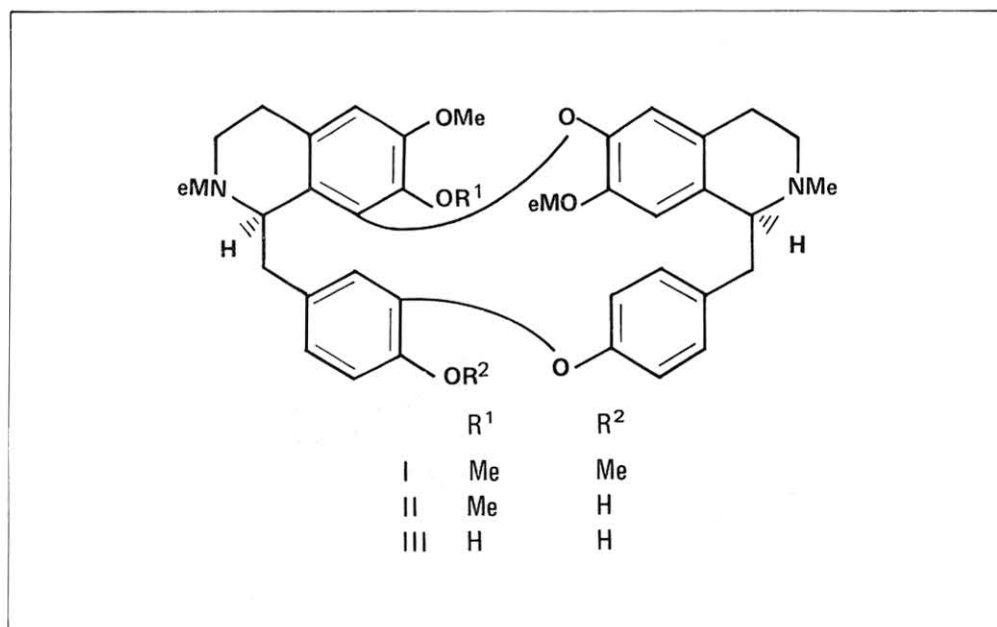
RESUMEN: De tallos y hojas de dos poblaciones de *Berberis chilensis* recolectadas en el Cajón del Maipo y en las cercanías de Algarrobo, se aislaron y caracterizaron tres alcaloides bisbencilisoquinolínicos: *O*-metilisotalicberina, descrita previamente en *Berberis laurina* y dos bases nuevas, la isotalicberina y la 7-*O*-desmetilisotalicberina. Se describen las técnicas de separación, sus determinaciones estructurales y se postulan caminos biogénéticos que explican sus formaciones.

SUMMARY: From twigs and leaves of two samples of *Berberis chilensis* collected in Cajón del Maipo and near Algarrobo, *O*-methyloisothalichberine, previously described in *Berberis laurina* and the new bisbenzylisoquinolines isothalichberine and 7-*O*-desmethyloisothalichberine were isolated and characterized. Separation techniques and structural determinations are described. Possible pathways for the biogenesis of these compounds are discussed.

* Manuscrito revisado y aprobado en forma definitiva en Octubre de 1981.

** Departamento de Química, Facultad de Ciencia, Universidad de Santiago de Chile, (ex-Universidad Técnica del Estado).

El género **Berberis** (fam. Berberidáceas) está ampliamente distribuido en nuestro país, para el cual se han descrito alrededor de 50 especies clasificadas en 9 secciones¹. Aunque tal género ha sido estudiado en forma relativamente importante en cuanto a su contenido alcaloidal², los trabajos realizados en nuestro país con especies autóctonas han sido escasos y en general no han llevado a determinaciones estructurales, con la excepción de aquellos efectuados en nuestro laboratorio y en el de la actual Universidad de Magallanes³⁻⁷. Dentro de un plan de búsqueda sistemática de alcaloides de especies chilenas del género **Berberis**, se examinaron dos poblaciones de **Berberis chilensis**, una del Cajón del Maipo (Región Metropolitana) y otra de Algarrobo (V Región). Del residuo de alcaloides terciarios de ambas especies, se aislaron y determinaron las estructuras de tres alcaloides bisbencilisoquinolínicos: O-metilisotalicberina (I), isotalicberina (II) y 7-O-desmetilisotalicberina (III). De ellos, I ha sido aislado previamente de **Berberis laurina**, una especie del Uruguay¹⁰, en cambio, las otras dos bases son descritas por primera vez en la Naturaleza. Las tres estructuras pertenecen al grupo de alcaloides bisbencilisoquinolínicos (R,S) 6, 7, 8*, 11*, 12-6*, 7, 12*, de acuerdo a la nomenclatura propuesta por Shamma y Moniot⁸ y complementada por Cassels y Shamma⁹. Dicho tipo de bases es de aparición poco frecuente y solamente ha sido descrita en la familia de las Berberidáceas y en ella sólo en dos especies, **B. laurina** y nuestro informe en **B. chilensis**, hecho que puede tener valor quimiosistemático.



Un problema interesante, previo a la determinación estructural, fue la separación de los alcaloides. Si bien con una de las muestras se logró una buena separación de los compuestos mediante cromatografía en columna del residuo, un análisis de las estructuras, indicó que sería interesante aprovechar de las propiedades ácido/base que le confieren al macrociclo en solución la presencia de dos grupos funcionales amino y un número variable de hidroxilos fenólicos, para lograr una separación rápida de los compuestos. En química de los alcaloides

bisbencilisoquinolínicos se han efectuado variados intentos con el enfoque postulado¹¹. El más inmediato consiste en separar las estructuras en "fenólicas" y "no fenólicas". Esto se logra disolviendo el residuo de alcaloides totales en CHCl_3 y extrayendo con soluciones acuosas de NaOH con concentraciones que varían entre 3 a 100/o. En la solución clorofórmica quedan las bases llamadas no fenólicas y en la acuosa las fenólicas. El ajuste del pH a 8, permite que sean reextraídas con CHCl_3 , lográndose así la fracción de bases fenólicas. Lograda esta separación previa, se puede obtener una adicional, basándose en un concepto operacional en química de los alcaloides bisbencilisoquinolínicos, los llamados alcaloides criptofenólicos, que son aquellos que poseen un solo hidroxilo fenólico en el macrociclo y que no son solubles en soluciones diluidas de NaOH y luego en la separación antes descrita, quedan en la fracción de alcaloides no fenólicos. Para lograr separar estos alcaloides de los no fenólicos propiamente tales, es decir, aquellos que no poseen hidroxilos fenólicos, se disuelve el residuo de alcaloides en benceno y se extrae con reactivo de Claisen [KOH al 300/o en solución $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (4:1)], efectuando la operación en forma rápida y a T° muy bajas. De esta manera, los alcaloides no fenólicos propiamente tales quedan en el extracto bencénico y los criptofenólicos en el extracto metanol-agua, del cual son recuperados por ajuste del pH a 8 y extracción con CHCl_3 . La aplicación de esta técnica al residuo de alcaloides totales de *Berberis chilensis*, permitió obtener la O-metilisotalicberina en la fracción de alcaloides no fenólicos propiamente tales, la isotalicberina en la de alcaloides criptofenólicos y finalmente, la 7-O-desmetilisotalicberina en la fracción de alcaloides fenólicos.

El primero de los alcaloides separados la O-metilisotalicberina, presentó un espectro de uv característico de alcaloide bisbencilisoquinolínico y un PM de 622. Su espectro de rmn protónica mostró cuatro señales asignables a metoxilos, dos de $-\text{N}-\text{CH}_3$ y 10 protones aromáticos. Estos datos resultaron muy semejantes a los del alcaloide aislado previamente de *B. laurina*. La obtención de muestra auténtica y la comparación de sus espectros demostró que ambos compuestos eran idénticos.

El segundo producto, la isotalicberina, fue caracterizado como un compuesto de demetilación de la O-metilisotalicberina. El espectro de uv también resultó típico de alcaloides bisbencilisoquinolínico y su espectro de rmn semejante al del anterior, pero con sólo tres señales de metoxilos, convirtiéndose el cuarto en un hidroxilo fenólico. El espectro de masa confirmó el supuesto anterior, ya que se obtuvo un ion molecular de 608 m/z y la fragmentación permitió asignar la demetilación al anillo F. La metilación dio por resultado un compuesto idéntico a la O-metilisotalicberina, lo cual avaló la estereoquímica, ya que ésta posee una estructura verificada y aceptada.

En forma semejante se logró la determinación estructural de la 7-O-desmetilisotalicberina, producto de didesmetilación de la O-metilisotalicberina. El espectro de rmn protónica presentó dos señales menos de metoxilos, cambiadas por OH fenólicos, confirmado por un ion molecular en el espectro de masas a m/z 594. El análisis de la fragmentación y experiencias de deuteración sugirieron una estructura, cuya confirmación se logró obteniendo el producto de permetilación, la O-metilisotalicberina, verificándose de tal manera la estereoquímica asignada.

TABLA Nº1

Valores de RMN protónica (δ) de grupos O-Metilos y N-Metilos de alcaloides bisbencilisoquinolínicos del tipo (R,S) 6, 7, 8*, 11*, 12-6*, 7, 12*.

ALCALOIDES	O-METILOS				N-METILOS	
	C-12	C-6	C-7	C-7'	N-2	N-2'
O-METILISOTALICBERINA	3.91	3.83	3.50	3.78	2.37	2.59
ISOTALICBERINA	—	3.80	3.45	3.75	2.33	2.57
BELARINA	—	3.87	—	3.83	2.34	2.59
7-O-DESMETILISOTALICBERINA	—	3.83	—	3.78	2.33	2.57

Resulta interesante analizar los espectros de rmn protónica (ver Tabla Nº 1) y de masas (ver Tabla Nº 2) de los tres alcaloides en conjunto para aclarar las asignaciones de los sitios del macrociclo en los cuales se produjo la demetilación. En lo relacionado con la rmn nuclear protónica, existen una serie de trabajos que intentan sistematizar los valores de N-CH₃ y de OCH₃ basados en los efectos de protección y desprotección magnética que se producen en las conformaciones más estables que se originan en los variados tipos de macrociclos.¹¹⁻¹³. Aplicando dichas aproximaciones a los alcaloides de *Berberis chilensis* se puede hacer ciertas asignaciones. Analizando los valores de N-CH₃ podemos distinguir dos grupos de valores, aquellos que aparecen a campo alto con δ 2.33, 2.33 y 2.37 ppm respectivamente y los de campo bajo a δ 2.57, 2.57 y 2.59 respectivamente. Esto se puede explicar analizando los modelos moleculares de los macrociclos. La primera serie de valores correspondió al N-CH₃ de posición 2 que está bajo la influencia del cono de protección magnética que provoca el anillo E, situación que no ocurre con el N-CH₃ de posición 2', que dio la serie de valores de δ mayores. Un análisis semejante se puede realizar para intentar una asignación de los metoxilos. En la serie de alcaloides, existen grupos metoxilos o hidroxilos en las posiciones C-6, C-7, C-7' y C-12. Tomando como valor base el de anisol en cloroformo, δ 3.83, se pueden analizar efectos de protección o desprotección magnética provocados por los anillos sobre los metoxilos en las probables conformaciones más estables que adoptará el macrociclo en solución. De acuerdo con lo postulado, los valores cercanos a 3.83 fueron asignados a los OCH₃ de C-6, ya que dicho sitio no es afectado por zonas de protección o desprotección magnéticas de los anillos en ninguna de las conformaciones que puede adoptar el macrociclo. Valores próximos a éste, son los en torno a 3.78, este se asignó a los metoxilos que están en posición C 7', la cual es levemente afectada por la zona de protección magnética que provoca el anillo E. De fácil asignación resultaron los dos valores restantes. Los que aparecen a valores de campo mayores, δ 3.45 y 3.50, se asignaron al metoxilo de C-7, influenciado por el cono de protección magnética del anillo C. Por su parte, los valores de campo menor, 3.91, se asignaron al metoxilo de C-12, que cae bajo los efectos de desprotección magnética provocados por el anillo F. Estas asignaciones, permitieron identificar los sitios en los cuales se había producido la demetilación en los dos alcaloides nuevos de *Berberis chilensis*.

En la isotalicberina, falta la señal de 3.91, lo cual señaló que la demetilación ocurrió en el C-12, lo cual fue avalado por el espectro de masas (ver Tabla Nº 2), en el cual el fragmento debido a doble ruptura bencílica¹ presentó un valor idéntico al de O-metilisotalicberina, m/z 396, indicando que los tres metoxilos se debían distribuir entre los anillos B y C.

TABLA Nº 2

Comparación de los fragmentos más importantes de los espectros de masas de los alcaloides bisbencilisoquinolínicos de *Berberis chilensis*.

ALCALOIDES	M ⁺ •(a)	A ⁺ •(b)	A - I ⁺ (c)	A/2 ⁺ •(d)
I	622	396	395	198
II	608	396	395	198
III	594	382	381	191

(a) Ion molecular.

(b) Ruptura doble bencílica con retención simple de carga.

(c) Ruptura doble bencílica con retención simple de carga más pérdida de átomo de hidrógeno.

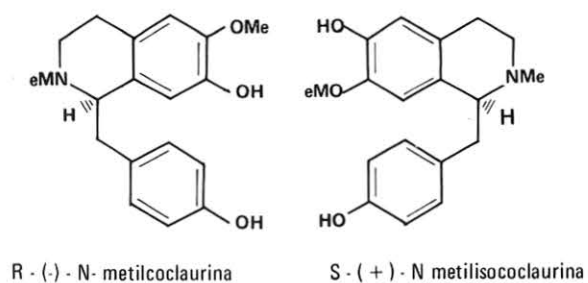
(d) Ruptura doble bencílica con retención doble de carga.

Para el tercer alcaloide de la serie, la 7-O-desmetilisotalicberina, se observó la falta de dos señales de metoxilos, el de campo mayor δ 3.50 y el de campo menor δ 3.91. Obviamente, ellas se pueden asignar a demetilaciones en C-7 y C-12 respectivamente. El análisis del espectro de masas confirmó en parte esta asignación. El fragmento debido a doble ruptura bencílica, dio un valor de m/z 382 indicando que había demetilación en anillo F y también en anillos B y C, pero sin discriminar entre esos dos últimos. Para corroborar el dato que entregó el espectro de rmn protónica, demetilación en el C-7 (anillo B), se realizó una deutерación en medio alcalino ($D_2O/NaOD$), la cual se produce en posiciones orto a hidroxilos fenólicos¹⁵. De acuerdo a esto, la demetilación en C-7 sería la única que impediría la deutерación en anillos B y C. La reacción del alcaloide III con $D_2O/NaOD$ por 100 h a 100° dio por resultado un producto que presentó un ion molecular a m/z 595 y un fragmento debido a doble ruptura bencílica a 382, demostrando claramente que la demetilación ocurrió en C-7 y C-12.

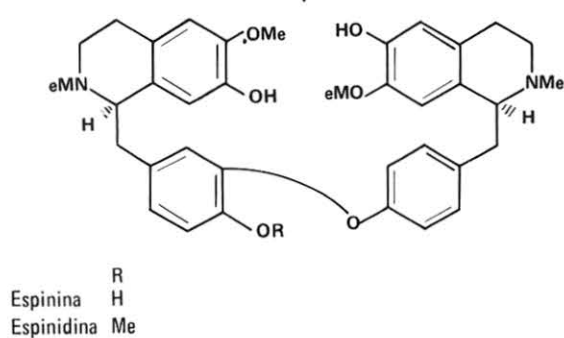
Más complicado resultó la asignación de los protones aromáticos, para los cuales no se encuentra una buena sistematización en la literatura. Esta fue parcial y se recurrió nuevamente a los modelos moleculares. La inspección de ellos permitió asignar con cierta seguridad cuatro protones aromáticos. El primero y que resultó característico del macrociclo (R,S) 6, 7, 8*, 11*, 12-6*, 7, 12*, fue el protón de C-10, que en este tipo de alcaloide está en todas las conformaciones bajo el efecto de los conos de protección magnética de los anillos B, C y F, por lo cual apareció a un valor de δ 5.45 y como un doblete por estar acoplado al protón de C-14 ($J = 2$). En la literatura, este valor está asignado al protón de C-8', lo cual obviamente es un error¹⁰. Los otros tres protones que se pudieron asignar fueron los singletes de δ 6.2, 6.4 y 6.58 que corresponderían a los protones de C-8', C-5' y C-5 respectivamente, de acuerdo a la mayor o menor protección magnética que ejercen sobre ellos los anillos C y F.

El desarrollo de equipos de rmn protónica de 200-400 MHz y de rmn de C-13, permitieron abrir todo un campo nuevo para la asignación exacta de los protones aromáticos y de los efectos de los solventes sobre las conformaciones de los macrociclos bisbencilisoquinolínicos y un trabajo de tal índole se está realizando con nuestra serie de alcaloides.

Se pueden postular caminos biogénéticos que expliquen la formación de los tres alcaloides descritos y de otros relacionados, que como ya se ha mencionado, hasta ahora han sido aislados exclusivamente de *Berberis chilensis* y *Berberis laurina*. (Ver Esquema N° 1). Una unidad de R-(-)-N-metilcoclaurina se acoplaría oxidativamente con una unidad de S-(+)-N-metilisococlaurina a través de una unión cola-cola (C-11-O-C-12'), para dar alcaloides como espinina o su producto de metilación la espinidina, ambos aislados de *Berberis laurina*¹⁶. Posterior acoplamiento oxidativo de estos precursores, esta vez cabeza-cabeza (C-8-O-C-6'), daría origen a alcaloides como la 7-O-desmetilisotalicberina y la belarina, esta última también aislada de *Berberis laurina*¹⁷, y sus productos de metilación la isotalicberina y la O-metilisotalicberina respectivamente. Por otra parte, del acoplamiento oxidativo cabeza-cabeza de la espinidina, pero esta vez C-7-O-C-5', se obtendría la base lauberina, descrita en *Berberis laurina*¹⁰.

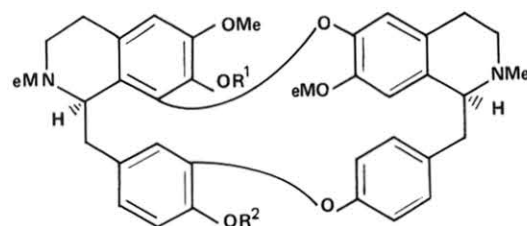


acoplamiento oxidativo
cola - cola C - 11 - O - C - 12'

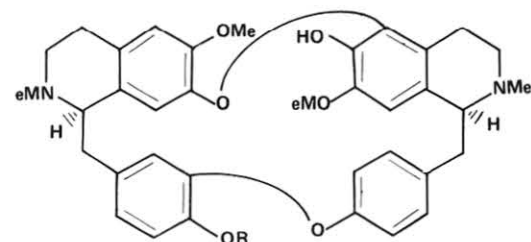


acoplamiento oxidativo
cabeza - cabeza
C - 7 - O - C - 5'

acoplamiento oxidativo
cabeza - cabeza
C - 8 - O - C - 6'



R ¹	R ²	
Me	Me	0 - metilisotalicberina
H	Me	belarina
Me	H	isotalicberina
H	H	7 - O - desmetilisotalicberina



ESQUEMA N° 1

PARTE EXPERIMENTAL

Las determinaciones de p.f. fueron efectuadas en una platina de Kofler y no fueron corregidos. Los espectros de uv se realizaron en soluciones de etanol en un equipo Beckman Acta III. Los espectros de ir se efectuaron en un equipo Perkin Elmer 247(KBr). Los espectros de rmn protónica se efectuaron en soluciones de CDCl_3 en un aparato Varian EM 360 con TMS como referencia interna. Los poderes rotatorios se determinaron en un equipo Perkin Elmer 141 en soluciones de cloroformo.

Material vegetal.

El material vegetal clasificado como *Berberis chilensis* Gillies ex Hook, fue recolectado en el Cajón del Maipo en Octubre de 1976 y en las cercanías de Algarrobo (V Región) en Octubre de 1979.

Extracción de alcaloides.

Ambas muestras fueron procesadas en forma semejante, utilizándose 7 Kg de hojas y tallos de la población del Cajón del Maipo y 6 Kg del mismo tipo de tejidos de la muestra de Algarrobo. El polvo seco de las muestras fue extraído con éter de petróleo y luego con etanol en un extractor continuo. El extracto etanólico se concentró a presión reducida hasta consistencia de jarabe. Se agregaron 5 l de HCl 2N acuosa, se dejó en refrigerador por 48 horas, se filtró y se extrajo con cloroformo. El extracto acuoso ácido se alcalizó con NH_4OH y se extrajo con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4 (anhidro), se filtraron y se llevaron a sequedad, lográndose un residuo alcaloidal de 6.8 g en la muestra del Cajón del Maipo y 6.2 g en la muestra de Algarrobo. Un análisis en ccf (silicagel, cloroformo-metanol (9:1) de ambos residuos alcaloidales, mostró la similitud de ellos y visualizándose la presencia de cuatro manchas principales de alcaloides.

Separación de alcaloides.

- A) Mediante propiedades ácido/base: El residuo de alcaloides obtenido de la muestra recolectada en Algarrobo, se disolvió en 500 ml de CHCl_3 y se extrajo con NaOH acuoso al 50/o (6x100 ml). Los extractos acuosos se diluyeron con agua y se ajustó el pH hasta 8 con NH_4Cl . Se extrajo con cloroformo hasta reacción negativa para alcaloides. Los extractos clorofórmicos se lavaron, secaron y se llevaron a sequedad, obteniéndose de esta manera un residuo de alcaloides fenólicos de 3.5 g. El lavado con agua, secado y concentración hasta sequedad del extracto clorofórmico previamente extraído con solución acuosa de NaOH , permitió obtener un residuo de alcaloides criptofenólicos y no fenólicos de 2.2 g. Dicho residuo se disolvió en benceno (300 ml) y se extrajo con reactivo de Claisen [KOH al 300/o en mezcla metanol-agua (4:1)] hasta reacción negativa para alcaloides. Los extractos acuosos-metanólicos se diluyeron con agua y se ajustó el pH a 8. Se extrajo con cloroformo hasta reacción negativa para alcaloides. Los extractos clorofórmicos se lavaron con agua, se secaron y se llevaron a sequedad, obteniéndose un residuo de 1.1 g de alcaloides criptofenólicos. El extracto bencénico, se lavó con agua, se secó y se llevó a sequedad, originándose un residuo de 485 mg de alcaloides no fenólicos.
- B) Mediante cromatografía en columna: 4 g de la mezcla de alcaloides de la muestra obtenida en el Cajón del Maipo, se disolvieron en una cantidad mínima de cloroformo y se agregaron a una columna cromatográfica (Silicagel Merck, 400 g) preparada en cloroformo, la cual se eluyó con dicho solvente y luego con mezclas de polaridad creciente de cloroformo-metanol.

Identificación de los alcaloides.

O-metilisotalicberina (I). Se obtuvo por recrystalización de la fracción de alcaloides no fenólicos (metanol, 350 mg) y de la fracción F-1 de la columna cromatográfica (purificada por nueva columna con 20 g de silicagel, 120 mg). P.f. 207-8°, $[\alpha]_D^{20} = -197^\circ$ ($c = 0.3$, CHCl_3)

espectro uv: λ máx (log ϵ) 285 nm (3.98)

espectro ir: ν máx 2875 cm^{-1} .

espectro de rmn protónica: δ 2.37 (s, 3H, N-CH₃-2); 2.59 (s, 3H, NCH₃-2'); 3.50 (s, 3H, OCH₃-C-7); 3.78 (s, 3H, OCH₃-C-7'); 3.83 (s, 3H, OCH₃-C-6); 3.91 (s, 3H, OCH₃-C-12); 5.45 (d, 1H, J = 2Hz, H-C-10); 6.2 (s, 1H, H-C-8'); 6.4 (s, 1H, H-C-5'); 6.58 (s, 1H, H-C-5); 6.60-6.83 (m, 4H, señales de protones aromáticos del anillo F); 7.1 (m, 1H, señal oscurecida por la señal del CHCl₃ podría corresponder a H-C-13); 7.55 (dd, 1H, J = 8Hz, J = 2Hz, H-C-14).

espectro de masas: m/z (intensidad relativa): 622 (M⁺, C₃₈H₄₂N₂O₆, 67%); 396(25%); 395(75%); 198(100%).

Datos espectroscópicos coincidentes con la muestra auténtica de O-metilisotalicberina.

Isotalicberina(II). Se obtuvo por recristalización de benceno de la fracción de alcaloides criptofenólicos (320 mg) y de la fracción F-2 de la columna cromatográfica (purificada por nueva columna en silicagel, 15 g, lográndose 130 mg).

P.f. 153-5°, $[\alpha]_D^{20} = -205^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃).

espectro uv: λ máx (log ϵ) 284 nm (3.88)

espectro ir: ν máx 3575, 2875 cm^{-1} .

espectro de rmn protónica: δ 2.33 (s, 3H, N-CH₃-2); 2.57 (s, 3H, N-CH₃-2'); 3.45 (s, 3H, OCH₃-C-7); 3.75 (s, 3H, OCH₃-C-7'); 3.80 (s, 3H, OCH₃-C-6); señales de protones aromáticos, idénticas a las descritas para O-metilisotalicberina.

espectro de masas: m/z (intensidad relativa) 608 (M⁺, C₃₇H₄₀N₂O₆, 70); 396 (20); 395 (61); 198 (100).

Metilación de isotalicberina. 20 mg de II se disolvieron en metanol, se agregó una solución etérea de diazometano. Se llevó a sequedad y el residuo se recristalizó de metanol. El compuesto logrado fue idéntico a O-metilisotalicberina (ccf, espectros de uv, ir y rmn protónica).

7-O-desmetilisotalicberina (III). Se obtuvo de la fracción de alcaloides fenólicos recristalizando de benceno y de la fracción F-3 de la columna cromatográfica, en cantidades de 1.5 g y 550 mg respectivamente.

P.f. 245-7° $[\alpha]_D^{20} = -230^\circ$ (c = 0.2, CHCl₃).

espectro de uv: λ máx (log ϵ) 285 nm (3.88).

espectro de ir: ν máx 3560, 2860 cm^{-1} .

espectro de rmn protónica: δ 2.33 (s, 3H, NCH₃-2); 2.57 (s, 3H, N-CH₃-2'); 3.78 (s, 3H, OCH₃-C-7'); 3.83 (s, 3H, OCH₃-C-6); señales aromáticas idénticas a las descritas para O-metilisotalicberina.

espectro de masas: m/z (intensidad relativa) 594 (M⁺, C₃₆H₃₈N₂O₆, 67); 382 (30); 381 (100); 381 (100).

Metilación de 7-O-desmetilisotalicberina. La reacción se realizó en forma idéntica a la descrita para isotalicberina. Se obtuvo un producto idéntico a O-metilisotalicberina (ccf, espectros de uv, ir y rmn protónica).

Deuteración de 7-O-desmetilisotalicberina en medio alcalino. 15 mg de compuesto III se disolvieron en 0.2 ml de dimetilformamida y se agregaron 8 mg de NaOD y 0.2 ml de D₂O. La mezcla de reacción se calentó a 100° por 100 horas. Luego de enfriar se diluyó con agua y se ajustó el pH a 8 y se extrajo con CHCl₃. Evaporación a sequedad dio un residuo cristalino cuyo espectro de masas mostró un ion molecular a m/z 595(70) y fragmentos importantes a 382 (50), 381 (100) y 191 (100).

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la ayuda financiera al Proyecto dentro del cual se realizó este trabajo, dada por DIPLAN II - DICYT (USACH) y la Organización de Estados Americanos (OEA).

Se agradece, asimismo, al Dr. B. Cassels (USACH) por la ayuda prestada en la recolección del material vegetal y por sus sugerencias y oportunas acotaciones al trabajo y al Dr. I.R.C. Bick (Universidad de Tasmania) por el envío de una muestra auténtica de O-metilistalicberina.

Se agradece la excelente ayuda técnica prestada por los señores Miguel Chamorro y Luis Moreno.

NOTA

Una parte preliminar de este trabajo se efectuó en el laboratorio del Centro de Studio per la Chimica dei Recettori e delle Molecole Biologicamente Attive del Consiglio Nazionale delle Ricerche en la ciudad de Roma (Italia) durante la permanencia del autor en él, cuyo resultado fue una nota realizada con los profesores Franco delle Monache y G.B. Marini Bettolo y publicada en la Revista Gazz. Chim. Italiana, 109, 567 (1979).

BIBLIOGRAFIA

1. AHRENT, L.W.A., J. Linn. Soc. Botany, 57, 1 (1961).
2. IKAM, M., Planta Médica, 28, 353 (1975).
3. FAJARDO, V., URZUA, A., TORRES, R. y CASSELS, B.K., Rev. Latinoamer. Quím., 10, 131 (1979).
4. FAJARDO, V., URZUA, A. y CASSELS, B.K., Heterocycles, 12, 1559 (1979).
5. TORRES, R., DELLE MONACHE, F. y MARINI BETTOLO, G.B., Planta Médica, 37, 32 (1979).
6. TORRES, B., DELLE MONACHE, F. y MARINI BETTOLO, G.B., Gazz. Chim. Italiana, 109, 567 (1979).
7. FAJARDO, V., GARRIDO, M. y CASSELS, B.K., Heterocycles, 15, 1137 (1981).
8. SHAMMA, M. y MONIOT, J.L., Heterocycles, 4, 1817 (1976).
9. CASSELS, B.K. y SHAMMA, M., Heterocycles, 14, 211 (1980).
10. FALCO, F.R., DE VRIES, J.X., DE BROVETTO, A.G., MACCIO, Z., REBUFFO, S. y BICK, I.R.C., Tetrahedron Letters, 1953 (1968).
11. GUHA, K.P., MUKHERJEE, B. y MUKHERJEE, R., J. Nat. Prod., 42, 1 (1979).
12. GALEFFI, C., SCARPETTI, P. y MARINI BETTOLO, G.B., Il Farmaco, ed. scient., 32, 665 (1977).
13. BICK, I.R.C., HARLEY-MASON, J., SHEPPARD, N. y VERNENGO, M.J., J. Chem. Soc. 1896 (1961).
14. BALDAS, J., BICK, I.R.C., IBUKA, T., KAPIL, R.S. y PORTER, O.N., J. Chem. Soc. Perkin I, 592 (1972).
15. KIRBY, G.W. y OYUNKOYA, L., J. Chem. Soc., 6914 (1965).
16. FALCO, M.R., DE VRIES, J.X., MACCIO, Z. y BICK, I.R.C., Experientia, 25, 1236 (1969).
17. FALCO, M.R., DE VRIES, J.X., MACCIO, Z. y BICK, I.R.C., Chem. Comm, 1056 (1971).